

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 11 039 A 1**

②① Aktenzeichen: 199 11 039.5
②② Anmeldetag: 12. 3. 1999
④③ Offenlegungstag: 14. 9. 2000

⑤① Int. Cl.⁷:
C 07 D 401/04
C 07 D 403/04
C 07 K 5/065
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12
C 07 D 401/14
C 07 D 403/14
A 61 K 31/445
// C07D 521/00

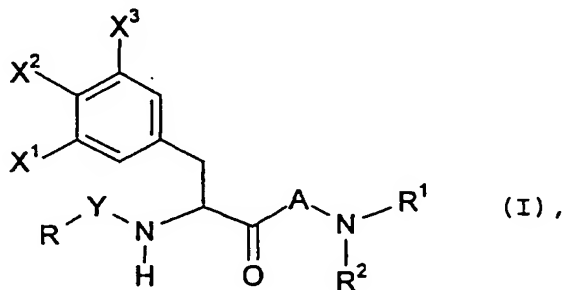
DE 199 11 039 A 1

⑦① Anmelder:
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

⑦② Erfinder:
Eberlein, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr., 88400
Biberach, DE; Rudolf, Klaus, Dipl.-Chem. Dr., 88447
Warthausen, DE; Engel, Wolfhard, Dipl.-Chem. Dr.,
88400 Biberach, DE; Doods, Henri, Dr., 88447
Warthausen, DE; Hallermayer, Gerhard,
Dipl.-Chem. Dr. Dr., 88437 Maselheim, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

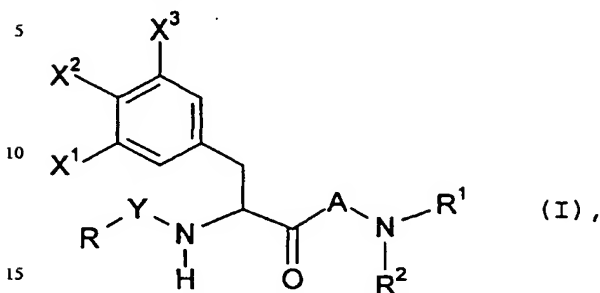
- ⑤④ Abgewandelte Aminosäureamide, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung
- ⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft abgewandelte Aminosäureamide der allgemeinen Formel



in der
A, R, R¹, R², X¹, X², X³ und Y wie im Anspruch 1 definiert
sind, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren En-
antiomere, deren Gemische und deren Salze, insbeson-
dere deren physio-logisch ver-träg-liche Salze mit anorgani-
schen oder organischen Säuren oder Basen, welche
CGRP-antagonistische Wirkungen aufweisen, diese Ver-
bindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung
und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwen-
dung zur Erzeugung und Reinigung von Antikörpern und
als markierte Verbindungen in RIA- und ELISA-Assays
und als diagnostische oder analytische Hilfsmittel in der
Neurotransmitter-Forschung.

DE 199 11 039 A 1

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind abgewandelte Aminosäureamide der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

20 In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

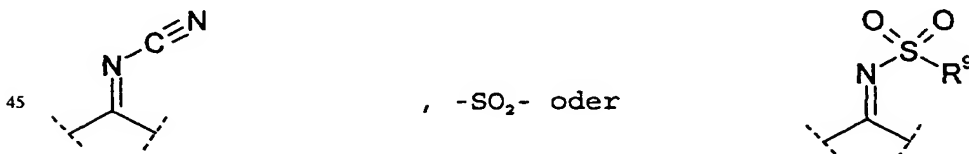
R die 1-Piperidinygruppe, die in 4-Stellung durch einen über ein Stickstoffatom gebundenen, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza- oder Triaza-Heterocyclus, der ein oder zwei mit einem Stickstoffatom verknüpfte Carbonylgruppen enthält, substituiert ist,

25 wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen an einem Kohlenstoffatom durch eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe substituiert sein können,

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methyl-pyrrol-, Chinolin-, Imidazol- oder N-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann oder zwei olefinische Doppelbindungen in einem der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen benzokondensiert sein können,

30 und wobei die vorstehend erwähnte Phenylgruppe sowie die benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl-amino-, Propionyl-amino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Amino-carbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxyalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkylaminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder tri-

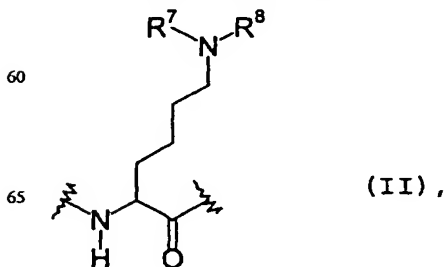
40 Y die zweiwertigen Reste



50 worin R⁹ einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch ein Halogenatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe substituierten Phenylrest darstellt,

X¹, X² und X³, die gleich oder verschieden sein können, das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Alkoxy-, Trifluormethyl-, Dialkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl-amino-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

55 A eine Bindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR¹R²-Gruppe der Formel I verknüpften zweiwertigen Rest

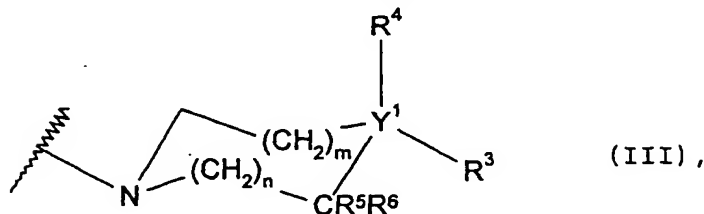


R⁷ das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe,

R¹ das Wasserstoffatom,

eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-(ω -Hydroxyalkyl)-1-piperazinyl Gruppe substituiert sein kann.

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, R² das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder



Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁴ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

n die Zahlen 0, 1 oder 2.

R³ das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Carboxyalkyl- oder Carboxy-Gruppe.

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonyl-Gruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkyl-, ω -(Dialkylamino)hydroxyalkyl-, ω -(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe, oder eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,

eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclus sowie die 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- und 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxyalkylalkyl-, Alkoxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfon-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkylcarbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können.

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

die vorstehend genannten Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Amino-, Carbalkoxy-, Carbalkoxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkanoyl-, ω -(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

R³ zusammen mit R⁴ und Y¹ einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl)- ersetzt sein kann.

Gruppe R¹ oder R² (Ring, Polycyclen, etc.) sein kann, wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der Gruppe R³ gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann.

R^4 ein Wasserstoffatom.

einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Py-

ridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann, eine Alkoxy-carbonyl-, die Cyan- oder Aminocarboxylgruppe oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y¹ ein Stickstoffatom darstellt, und R⁵ und R⁶ jeweils ein Wasserstoffatom oder,

- 5 sofern Y¹ ein Kohlenstoffatom ist, R⁴ zusammen mit R⁶ auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, wobei R³ wie vorstehend erwähnt definiert ist und R⁵ ein Wasserstoffatom darstellt oder
 10 sofern Y¹ ein Kohlenstoffatom ist, R⁴ zusammen mit R⁶ auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und R³ zusammen mit R⁵ und der eingeschlossenen Doppelbindung einen partiell hydrierten oder aromatischen fünf- bis sieben-gliedrigen, mono- oder bicyclischen Carbocyclus oder Heterocyclus darstellen,
 wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhan-
 denen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen können und
 alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloal-
 kylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 5 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können.

- Beispielsweise kommen für R³ die 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(Dimethylamino)-1-piperidinyl-, 4-Piperidinyl-
 15 oder 4-Morpholinylgruppe, wobei das Stickstoffatom der 4-Piperidinylgruppe durch eine Alkanoyl- oder Alkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Methylsulfonylgruppe substituiert sein kann, die Hexahydro-1H-1-azepinyl-, 8-Methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl-, 4-Alkyl-1-piperazinyl-, Hexahydro-4-alkyl-1H-1,4-diazepin-1-yl-, 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe in Betracht.

- Beispielsweise kommt für R die
 20 4-(1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl-, 4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl-, 4-[2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl-, 4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-, 4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl-, 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl-, 4-(7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl-, 4-[2(1H)-Oxochino-
 25 lin-3-yl]-1-piperidinyl-, 4-(2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl-, 4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl)-1-piperidinyl- oder 4-(5,7-Dihydro-6-oxo-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-5-yl)-1-piperidinyl-Gruppe in Betracht.

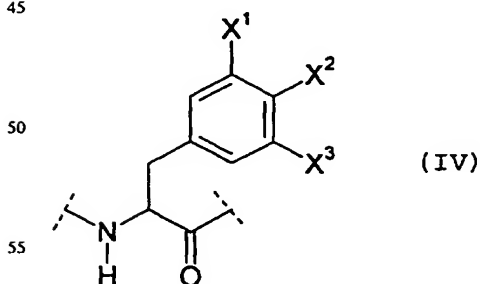
- Unter den in den vor- und nachstehenden Definitionen genannten Schutzresten sind die aus der Peptidchemie geläufigen Schutzgruppen zu verstehen, insbesondere eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxygruppen substituierte Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3
 30 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

- beispielsweise die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenyl-
 α,α-dimethyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy-α,α-dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe,
 eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

- 35 beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, n-Butoxycarbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methylpropoxycarbonyl- oder tert.-Butyloxycarbonylgruppe,
 die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl- oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe oder
 die Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe.

- Die vorliegende Erfindung betrifft Racemate, sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel I nur ein Chiralitäts-
 40 element besitzen. Die Anmeldung umfaßt jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorhanden ist.

- Besonders bevorzugt werden die unter die allgemeine Formel I fallenden Verbindungen, die hinsichtlich der Amino-
 45 säure-Partialstruktur der Formel

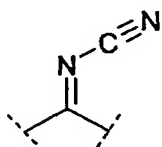


D- bzw. (R)-konfiguriert und hinsichtlich der im Rest A gegebenenfalls vorhandenen Aminosäure-Partialstruktur der Formel II L- bzw. (S)-konfiguriert sind.

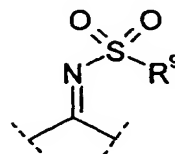
- 60 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

- Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen
 R die 1-Piperidinylgruppe, die in 4-Stellung durch einen über ein Stickstoffatom gebundenen, einfach oder zweifach un-
 65 gesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza- oder Triaza-Heterocyclus, der ein oder zwei mit einem Stickstoffatom verknüpfte Carbonylgruppen enthält, substituiert ist,
 wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein können,

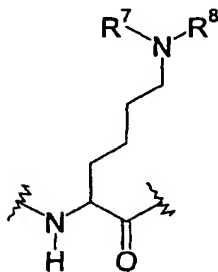
eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann oder zwei olefinische Doppelbindungen in einem der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen benzokondensiert sein können, und wobei die vorstehend erwähnten kondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst und/oder an den in diesen Gruppen enthaltenen Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Phenyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl- oder (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den drei letztgenannten Substituenten ausgeschlossen ist, und wobei insbesondere die Monosubstitution und als Substituenten die C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- und Phenylgruppe besonders bevorzugt sind, Y die zweiwertigen Reste



, -SO₂- oder

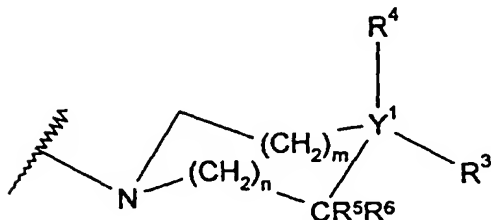


worin R⁹ einen C₁₋₃-Alkylrest oder einen gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe substituierten Phenylrest darstellt, X¹, X² und X³, die gleich oder verschieden sein können, das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino- oder Acetylaminogruppe, A eine Bindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR¹R²-Gruppe der Formel I verknüpften zweiwertigen Rest



(II),

in dem R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander jeweils das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe darstellen, R¹ das Wasserstoffatom oder eine in ω-Stellung gegebenenfalls durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino- oder 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-Gruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, R² das Wasserstoffatom, die Methyl- oder Ethylgruppe oder R¹ und R² zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



(III),

in der Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁴ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom, m die Zahlen 0 oder 1, n die Zahlen 1 oder 2, R³ das Wasserstoffatom, eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können, eine 5- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe, wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind und durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch eine C₁₋₄-Alkanoyl-, Di-C₁₋₃-alkylamino- oder C₁₋₃-Al-

kylsulfonylgruppe substituiert sein können,

R⁴ ein Wasserstoffatom,

einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω -Stellung durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituiert sein kann,

oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y¹ ein Stickstoffatom darstellt, und

R⁵ und R⁶ jeweils ein Wasserstoffatom darstellen,

bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R die 1-Piperidinylgruppe bedeutet, die in 4-Stellung durch

eine 1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxo-hinazolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2,3,4,5-Tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl- oder 5,7-Dihydro-6-oxo-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-5-yl-

Gruppe substituiert ist,

wobei die vorstehend erwähnten bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst und/oder an den in diesen Gruppen enthaltenen Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl- oder (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können,

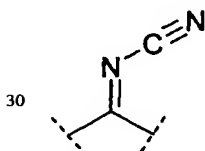
wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den drei letztgenannten

Substituenten ausgeschlossen ist,

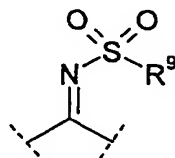
und wobei insbesondere die Monosubstitution und als Substituenten die Methyl-, Methoxy- und Phenylgruppe besonders

bevorzugt sind,

Y die zweiwertigen Reste



, -SO₂- oder



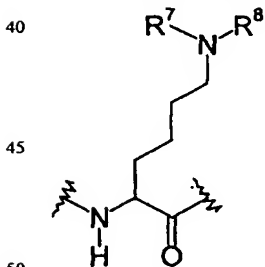
worin R⁹ die Methylgruppe oder den Phenylrest darstellt,

X¹ das Fluor- Chlor- oder Bromatom oder die Methylgruppe,

X² das Fluor- Chlor- oder Bromatom, die Methyl-, Methoxy-, Hydroxy- oder Aminogruppe,

X³ das Fluor- Chlor- oder Bromatom oder die Methylgruppe,

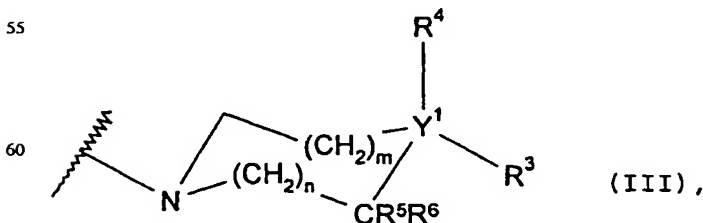
A eine Bindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR¹R²-Gruppe der Formel I verknüpften zweiwertigen Rest



(II),

in dem

R⁷ und R⁸ Wasserstoffatome darstellen, R¹ und R² zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



(III),

in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁴ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

m die Zahl 1,

n die Zahl 1,

R³ eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können, eine 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(Dimethylamino)-1-piperidinyl-, 4-Piperidinyl- oder 4-Morpholinylgruppe, wobei das Stickstoffatom der 4-Piperidinylgruppe durch eine Alkylgruppe mit jeweils 1 bis 2 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Hexahydro-1H-1-azepinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl- oder 4-Ethyl-1-piperazinylgruppe, R⁴ ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y¹ ein Stickstoffatom darstellt, und

R⁵ und R⁶ jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende genannt:

- (1) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonylimino-methyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (2) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (3) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonylimino-methyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (4) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (5) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonylimino-methyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (6) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonylimino-methyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (7) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (8) 1-[4-Brom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (9) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (10) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (11) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (12) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- (13) 1-[4-Brom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (14) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- (15) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin,
- (16) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (17) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (18) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (19) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (20) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- (21) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- (22) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- (23) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
- (24) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin,
- (25) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (26) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin,
- (27) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
- (28) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,

- (29) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(5,7-dihydro-6-oxodibenzo-[d,f][1,3]diazepin-5-yl)-1-piperidinyl]cyanimino-methyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
 (30) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
 (31) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyanimino-methyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin,
 (32) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]sulfo-nyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
 (33) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cya-niminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin,
 (34) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cya-niminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin,
 (35) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin,
 (36) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin,
 (37) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperi-dinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin und
 (38) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyanimi-nomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)piperidin

und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt, wobei auch aus der Peptidchemie (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) abgeleitete Verfahren angewandt werden. Als Aminoschutzgruppen können die in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/1, be-schriebenen verwendet werden, wobei Urethanschutzgruppen, wie z. B. die Fluorenylmethoxycarbonyl-, Phenylmethox-ycarbonyl- oder tert.-Butyloxycarbonyl-gruppe bevorzugt werden. Eventuell im Rest A der Verbindungen der allgemei-nen Formel I oder in deren Vorstufen vorhandene funktionelle Gruppen werden zur Verhinderung von Nebenreaktionen durch geeignete Schutzgruppen (siehe z. B.: G. B. Fields et al., Int. J. Peptide Protein Res. 35, 161 (1990); T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis) zusätzlich geschützt. Als derartige seitenkettengeschützte Aminosäuren seien besonders Lys(Boc), Lys(Cl-Z) und Lys(Teoc) erwähnt, die, eventuell in Form von Derivaten, in der Regel käuflich sind.

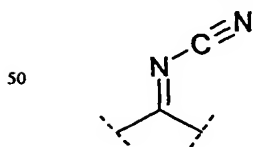
Statt seitenkettenständige Aminogruppen zu schützen, können auch Präcursor-Funktionen tragende, in der Seitenkette insbesondere durch Nitro oder Cyan substituierte Aminosäuren bzw. deren Derivate eingesetzt werden, beispielsweise 5-Cyannorvalin.

Eventuelle in den Seitenketten von α -Aminosäurepartialstrukturen vorhandene Schutzgruppen werden nach Aufbau des N- und C-terminal substituierten Aminosäurederivats abschließend mit geeigneten, im Prinzip gleichfalls literatur-bekannten Reagenzien abgespalten, z. B. Arylmethoxycarbonylschutzgruppen hydrogenolytisch, beispielsweise mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladiumrohr und unter Verwendung von Eisessig als Lösemittel.

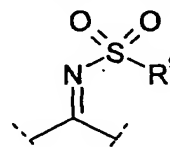
In der Seitenkette der α -Aminosäure gegebenenfalls vorhandene Präcursor-Funktionen können gleichfalls abschlie-ßend durch Hydrogenolyse in die gewünschten Aminofunktionen übergeführt werden; Nitroalkylgruppen ergeben dabei unter dem Chemiker geläufigen Bedingungen Aminoalkylgruppen, die Cyangruppe geht in die Aminomethyl-Gruppe über.

Die folgenden Verfahren sind zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beson-ders geeignet:

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y einen der zweiwertigen Iminomethylreste



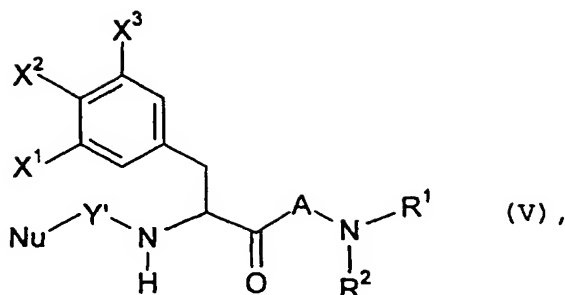
oder



55 bedeutet, wobei R^9 wie eingangs angegeben definiert ist:
 Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel

60

65



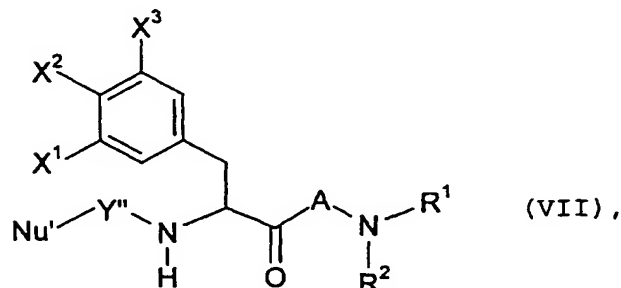
in der A, R¹, R², X¹, X² und X³ wie eingangs definiert sind, Y' einen der beiden oben angegebenen Iminomethylreste darstellt und Nu eine Austrittsgruppe ist, beispielsweise eine Alkoxy-, Aryloxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen, z. B. die Methoxy-, Ethoxy-, Phenyl-, Methylthio-, Ethylthio-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Propylsulfinyl-, Isopropylsulfinyl-, Methylsulfonyl- oder Ethylsulfonylgruppe, das Chlor- oder Bromatom, die SO₂H-, SO₃H- oder OPOCl₂-Gruppe, vorzugsweise jedoch die Phenoxymethylgruppe, mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel

R-H (VI),

in der R wie eingangs definiert ist.

Die Umsetzungen werden in Analogie zu literaturbekannten Verfahren (siehe G. B. L. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 45, 476 [1923]; B. Rathke, Chem. Ber. 12, 297 [1884]; R. Phillips und H. T. Clarke, J. Amer. Chem. Soc. 45, 1755 [1923]; S. J. Angyal und W. K. Warburton, J. Amer. Chem. Soc. 22, 2492 [1951]; H. Lecher und F. Graf, Chem. Ber. 56, 1326 [1923]; J. Wityak, S. J. Gould, S. J. Hein und D. A. Keszler, J. Org. Chem. 52, 2179 [1987]; T. Teraji, Y. Nakai, G. J. Durant, WO-A-81/00 109, Chem. Abstr. 94, 192336z [1981]; C. A. Maryanoff, R. C. Stanzione, J. N. Plampin und J. E. Mills, J. Org. Chem. 51, 1882-1884 [1986]; A. E. Miller und J. J. Bischoff, Synthesis 1986, 777; R. A. B. Bannard, A. A. Casselman, W. F. Cockburn und G. M. Brown, Can. J. Chem. 36, 1541 [1958]; Aktieselskabet Grea, Kopenhagen, DE28 26 452-C2; K. Kim, Y. T. Lin und H. S. Mosher, Tetrah. Letters 29, 3183-3186 [1988]; H. B. Arzeno et al., Synth. Commun. 20, 3433-3437 [1990]; H. Bredereck und K. Bredereck, Chem. Ber. 94, 2278 [1961]; H. Eilingsfeld, G. Neubauer, M. Seefelder und H. Weidinger, Chem. Ber. 97, 1232 [1964]; P. Pruszyński, Can. J. Chem. 65, 626 [1987]; D. F. Gavin, W. J. Schnabel, E. Kober und M. A. Robinson, J. Org. Chem. 32, 2511 [1967]; N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lamberton und R. I. Willing, Aust. J. Chem. 23, 1679 [1970]; CIBA Ltd., Belgisches Patent 655 403; Chem. Abstr. 64, 17 481 [1966]; J. P. Greenstein, J. Org. Chem. 2, 480 [1937]; F. L. Scott und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4562 [1952]; W. R. Roush und A. E. Walts, J. Amer. Chem. Soc. 106, 721 [1984]; M. S. Bernatowicz, Y. Wu und G. R. Matsueda, J. Org. Chem. 57, 2497-2502 [1992]; H. Tsunematsu, T. Imamura und S. Makisumi, J. Biochem. 94, 123-128 [1983]; R. Mohr, A. Buschauer und W. Schunack, Arch. Pharm. 321, 221-227 [1988]; K. Atwal, F. N. Ferrara und S. Z. Ahmed, Tetrah. Lett. 35, 8085-8088 [1994]; P. J. Garratt, C. J. Hobbs und R. Wrigglesworth, J. Org. Chem. 54, 1062-1069 [1989]; P. J. Garratt und S. N. Thorn, Tetrahedron 49, 6885-6898 [1993]) bei Temperaturen zwischen 0°C und +100°C, bevorzugt +40°C und +80°C, und unter Verwendung inerte Lösemittel, beispielsweise von Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, 2-Pentanol, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Gemischen davon und in der Regel in Gegenwart von Hilfsbasen, insbesondere von Alkalischen Carbonaten, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder von tertiären Aminen, bevorzugt N-Ethyl-diisopropylamin oder Triethylamin, durchgeführt.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y den zweiwertigen Rest -SO₂- bedeutet: Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel



in der A, R¹, R², X¹, X² und X³ wie eingangs erwähnt definiert sind, Y'' die SO₂-Gruppe bedeutet und Nu' eine Austrittsgruppe ist, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodat, eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe oder eine Alkoxygruppe mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen, z. B. die Methoxy- oder Ethoxygruppe, oder eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Nitro- oder Hydroxygruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenoxy- oder Naphthoxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, mit sekundären Aminen der allgemeinen Formel

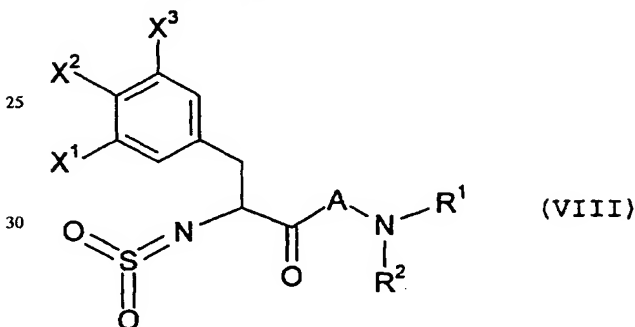
R-H (VD),

in der R wie eingangs definiert ist, und, falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen oder Abwandlung von Präcursorfunktionen nach den vorstehend beschriebenen Verfahren.

Bedeutet in der allgemeinen Formel VII Nu' ein Halogenatom, eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe, so wird die Umsetzung unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und $+120^{\circ}\text{C}$, bevorzugt -10°C und $+100^{\circ}\text{C}$, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Alkalicarbonat, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z. B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2, 2, 2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonat oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

Als nucleofuge Gruppe Nu' in Verbindungen der allgemeinen Formel VII wird die 2-Hydroxyphenoxygruppe, als Lösemittel für die Umsetzung mit Aminen der allgemeinen Formel VI siedendes Dioxan bevorzugt.

Als Zwischenprodukte der Umsetzung sind die nicht isolierbaren Azasulfene der allgemeinen Formel



anzunehmen.

Die erfindungsgemäßen abgewandelten Aminosäuren der allgemeinen Formel I enthalten wenigstens ein Chiralitätszentrum. Ist auch der Rest A chiral, dann können die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipodenpaare auftreten. Die Erfindung umfaßt die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z. B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

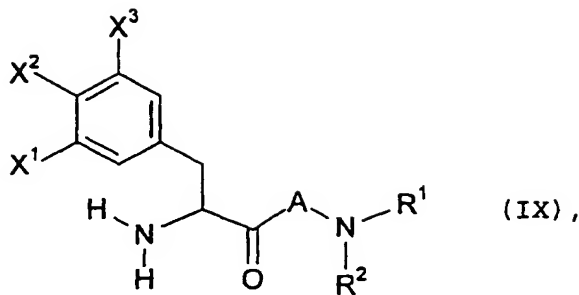
Die Trennung von unter die allgemeine Formel I fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. optisch aktiven Base, beispielsweise mit (R)-(+)-1-Phenylethylamin, (S)-(-)-1-Phenylethylamin oder (S)-Brucin, entstehen.

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösungsmitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50 : 50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Natronlauge oder Kalilauge neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (R)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel I fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, daß man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (R)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

Die zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I erforderlichen Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formeln V, VI und VII werden in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt.

Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel V erhält man beispielsweise durch Umsetzung der bereits in der WO 98/11 128 beschriebenen Phenylalaninderivate der allgemeinen Formel

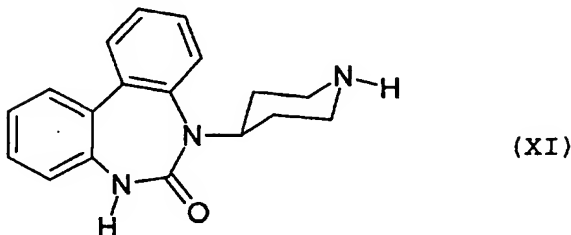


worin A, R¹, R², X¹, X² und X³ wie vorstehend definiert sind, mit Iminocarbonaten der allgemeinen Formel

Nu-Y'-Nu" (X),

in der Nu und Y' wie vorstehend unter a) definiert sind und Nu", das von Nu verschieden oder auch gleich wie Nu sein kann, die gleichen Bedeutungen wie Nu annehmen kann. Die Reaktionen werden in Analogie zu Angaben von R. Mohr, A. Buschauer und W. Schunack, Arch. Pharm. 321, 221-227 [1988] bzw. A. Buschauer, Arch. Pharm. 320, 377-380 [1987] bzw. P. J. Garratt und S. N. Thorn, Tetrahedron 49., 6885-6898 [1993] durchgeführt.

Verbindungen der allgemeinen Formel VI sind in der Regel bereits in der WO 98/11 128 beschrieben worden. Die unter die allgemeine Formel VI fallende, noch nicht vorherbeschriebene Verbindung

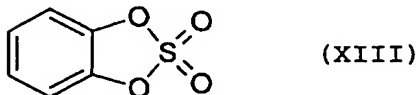


läßt sich aus 2-Amino-2'-nitrobiphenyl durch reduktive Aminierung mit 1-(Phenylmethyl)-4-piperidon, anschließende Reduktion der Nitrogruppe, Cyclisierung unter Verwendung von N,N'-Carbonyldiimidazol und hydrogenolytische Entfernung der Benzylgruppe in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren leicht herstellen.

Die als Ausgangsverbindungen benötigten Verbindungen der allgemeinen Formel VII lassen sich aus Phenylalaninderivaten der vorstehend definierten allgemeinen Formel IX durch Umsetzung mit Sulfaten der allgemeinen Formel

Nu'-Y"-Nu" (XII)

in der Nu' und Y" wie vorstehend unter b) definiert sind und Nu", das von Nu' verschieden oder auch gleich wie Nu' sein kann, die gleichen Bedeutungen wie Nu' annehmen kann. Als Sulfat wird die cyclische Verbindung



bevorzugt (siehe auch: G. E. DuBois und R. A. Stephenson, J. Org. Chem. 45, 5371-5373 [1980]).

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen, in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Funktion, beispielsweise eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung geeigneten physiologisch verträglichen Additionssalze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf.

Zum Nachweis der Affinität von Verbindungen der allgemeinen Formel I zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden) SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenten Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04 190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO₃ 16.2, MgSO₄ 0.8, NaHPO₄ 1.0, CaCl₂ 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 × g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und für 10 Minuten bei 3000 × g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40), angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin, rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml/1 000 000 Zellen). Das Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1 : 10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM ¹²⁵I-Iodotyrosyl-Calcitonin-Gen-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gamma counters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität nach Gegenwart von 1 µM humanem CGRP-alpha während der Inkubation definiert.

Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem beschriebenen Test IC₅₀-Werte ≤ 10 000 nM.

B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250 µl Inkubationspuffer (Hanks HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei 37°C für 15 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10 µl) als Agonist in steigenden Konzentrationen (10⁻¹¹ bis 10⁻⁶ M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20 µl 1 M HCl und Zentrifugation (2000 × g, 4°C für 15 Minuten) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -20°C gelagert.

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmungssay (Fa. Amersham) bestimmt und die pA₂-Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem beschriebenen in-vitro-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen 10⁻¹¹ bis 10⁻⁵ M.

Auf Grund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren bzw. Basen somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz. Weiterhin beeinflussen die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch die folgenden Erkrankungen positiv: Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NTDDM"), kardiovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, entzündliche Erkrankungen, z. B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z. B. Schock und Sepsis, sowie Morphintoleranz. Darüber hinaus zeigen die Verbindungen der allgemeinen Formel I eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen und sind ferner geeignet zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt bei intravenöser oder subcutaner Gabe zweckmäßig 0,0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 20 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 × täglich.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie z. B. Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H₁-Rezeptorantagonisten, Antimuscarinica, β-Blockern, α-Agonisten und α-Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-HT_{1D}-Agonisten, 5-HT_{1F}-Agonisten oder anderen Antimigränemitteln, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchsüßholz, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen einarbeiten.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise Meloxicam, Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitriptylin, Lidocain, Diltiazem oder Sumatriptan und andere 5-HT_{1D}-Agonisten wie z. B. Naratriptan, Zolmitriptan, Avitriptan, Rizatriptan und Eletriptan in Betracht. Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßig 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I als wertvolle

Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch direkte Markierung mit ^{125}I oder ^{131}I oder durch Tritiierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

5

Vorbemerkungen

Für alle Verbindungen liegen befriedigende Elementaranalysen, IR-, UV-, ^1H -NMR und in der Regel auch Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden R_f -Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (E-Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 5729) ohne Kammersättigung bestimmt. Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist. Zur Chromatographie wurden die folgenden Fließmittel bzw. Fließmittelgemische verwendet:

10

FM1 = Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/Ammoniak 7/1.5/1.5/0.2 (v/v/v/v)

FM2 = Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 7.5/2.5/0.5 (v/v/v)

15

FM3 = Dichlormethan/Methanol 8/2 (v/v)

FM4 = Dichlormethan/Essigester/Methanol/Cyclohexan/konz. wässriges Ammoniak = 59/25/7,5/7,5/1 (v/v/v/v/v)

FM5 = Essigester/Dichlormethan = 7/3 (v/v)

FM6 = Essigester/Petrolether = 1/1 (v/v)

FM7 = Dichlormethan/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 80/20/1 (v/v/v).

20

In der Versuchsbeschreibung werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Fp.: Schmelzpunkt

(Z): (Zersetzung)

DIEA: N,N-Diisopropyl-N-ethylamin

Boc: (1,1-Dimethylethoxy)carbonyl

25

TBTU: 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat

HOBt: 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat

CDT: 1,1'-Carbonyldi-(1,2,4-triazol)

THF: Tetrahydrofuran

DMF: Dimethylformamid

30

Fmoc: (9-Fluorenylmethoxy)carbonyl

EE: Essigsäureethylester

PE: Petrolether

LM: Lösemittel.

35

Beispiel 1

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

40

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)methylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Das Gemisch aus 0.5 g (1.716 mMol) N-Methansulfonylimino-diphenylcarbonat, 0.72 g (1.005 mMol) 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin-bis-(trifluoressigsäure), 0.5 ml (3.0 mMol) DIEA und 50 ml Dichlormethan wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann im Vakuum eingedampft, erneut in 50 ml Dichlormethan aufgenommen, nacheinander mit je 20 ml 0.5 N Natronlauge und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das in einer Ausbeute von 0.67 g (97% der Theorie) erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe verwendet.

45

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

50

Das Gemisch aus 0.4 g (0.584 mMol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)methylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin, 0.46 g (1.989 mMol) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 10 ml 2-Pentanol wurde 14 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand an Kieselgel (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 30–60 µm) unter Verwendung von anfangs Dichlormethan, dann Methanol/konz. Ammoniak (9/1 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 130 mg (27% der Theorie) eines amorphen, farblosen Festproduktes.

55

IR (KBr): 1664 cm^{-1} (C=O)

R_f : 0.53 (FM1)

60

ESI-MS: (M+H)⁺ = 821/823/825 (BR₂)

65

Beispiel 2

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

5

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin-bis-(trifluoracetat) in quantitativer Ausbeute. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere
10 Reinigung in der folgenden Stufe verwendet.

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

15 Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 43% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1664 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.48 (FM1)

20 ESI-MS: (M+H)⁺ = 768/770/772 (BR₂)

Beispiel 3

25 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)phenylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Benzensulfonyl-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin-bis-(trifluoracetat) in einer Ausbeute von 60% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom R_f 0.41 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1).

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

35

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)phenylsulfonyliminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 33% der Theorie.

Farblose, amorphe Substanz.

40 IR (KBr): 1664 cm^{-1} (C=O)

R_f: 0.50 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 883/885/887 (BR₂)

Beispiel 4

45

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

a) 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

50

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyanimino-diphenylcarbonat und 1-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin-bis-(trifluoracetat) in einer Ausbeute von 23% der Theorie.

Nach dem Verreiben mit t-Butylmethylether/Isopropanol (1/1 v/v): Farblose, kristalline Substanz.

55 b) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 20% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

60 IR (KBr): 1658 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.28 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 769/771/773 (BR₂)

65

Beispiel 5

1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

a) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Zu der Lösung von 1.0 g (1.402 mMol) 1-[N²-[3,5-Dibrom-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in 50 ml Dioxan gab man 0.4 g (1.373 mMol) N-(Methansulfonyl)-iminodiphenylcarbonat und rührte 2 Stunden bei Zimmertemperatur. Nach vollständiger Umsetzung (DC) setzte man 0.33 g (1.427 mMol) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon zu und kochte 6 Stunden unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der verbleibende Rückstand an Kieselgel (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 30–60 µm) unter Verwendung von anfangs Dichlormethan, dann Methanol/konz. Ammoniak (9/1 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 590 mg (41% der Theorie) eines amorphen, farblosen Festproduktes.

IR (KBr): 1655 cm⁻¹ (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 1045/1047/1049 (BR₂)

b) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Zu einer Mischung aus 0.58 g (0.554 mmol) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]methylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in 20 ml Methylenchlorid wurden 10 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wurde in 50 ml Wasser aufgenommen, mit festem Natriumhydrogencarbonat vorsichtig alkalisch gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenußt, mit Wasser und dann mit t-Butylmethylether gut gewaschen, schließlich an der Luft getrocknet. Man erhielt 0.36 g (69% der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

IR (KBr): 1649 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0.07 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 945/947/949 (BR₂)

Beispiel 6

1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

a) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 5a) aus N-(Benzensulfonyl)-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[N²-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-N⁶-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in einer Ausbeute von 43% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1657 cm⁻¹ (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 1107/1109/1111 (BR₂)

(M+H+Na)⁺ = 565/566/567 (BR₂)

b) 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 5b) aus 1-[N²-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]phenylsulfonyliminomethyl]-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin und Trifluoressigsäure in einer Ausbeute von 91% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr) 1649 (C=O) cm⁻¹

R_f: 0.13 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 1007/1009/1111 (BR₂)

Beispiel 7

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

Die Mischung aus 0.35 g (1.469 mMol) N-Cyan-iminodiphenylcarbonat, 0.75 g (1.493 mMol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin und 30 ml wasserfreiem Dichlormethan wurde 14 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde, zuletzt im Vakuum, vom Lösemittel befreit, der Rückstand mit 0.35 g (1.513 mMol) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 20 ml 2-Pentanol versetzt und 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand an Kieselgel (MN-Kieselgel

60, Macherey-Nagel, 30–60 µm) unter Verwendung von anfangs Dichlormethan, dann Methanol/konz. Ammoniak (9/1 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 700 mg (61% der Theorie) eines amorphen, farblosen Festproduktes.

IR (KBr): 1668 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹

5 R_f: 0.87 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 80/20/2 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 782/784/786 (BR₂)

Beispiel 8

10 1-[4-Brom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

a) 1-[4-Brom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

15 Hergestellt analog Beispiel 1a), jedoch unter Verwendung von Dioxan als Lösemittel, aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Brom-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)-piperidin-bis-(trifluoracetat) in einer Ausbeute von 51% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

20 b) 1-[4-Brom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[4-Brom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 45% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

25 IR (KBr): 1664 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.37 (Fließmittel: Dichlormethan/Ethylacetat/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 60/16/5/5/0.6 v/v/v/v/v)

MS: = 702/704 (BR₂)

Beispiel 9

30 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

35 Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in einer Ausbeute von 10% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1657 (C=O), 2171 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.68 (Fließmittel: Methanol)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 764/766/768 (BR₂)

40

Beispiel 10

45 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in einer Ausbeute von 43% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1660 (C=O), 2171 (CN) cm⁻¹

50 R_f: 0.27 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 763/765/767 (BR₂)

Beispiel 11

55 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

60 Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in einer Ausbeute von 12% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 2175 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.22 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 8/2/0.2 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 783/785/787 (BR₂)

65

Beispiel 12

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

5

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-D-tyrosyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 13% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1674 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.30 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 8/2/0.2 v/v/v)

10

ESI-MS: (M+H)⁺ = 784/786/788 (BR₂)

Beispiel 13

1-[4-Brom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-3,5-dimethyl-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

15

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[4-Brom-3,5-dimethyl-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 44% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

20

IR (KBr): 1666 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.63 (Fließmittel: Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 70/15/15/2 v/v/v/v)

MS: M⁺ = 716/718 (BR₂)

Beispiel 14

25

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

30

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(4-methyl-1-piperazinyl)piperidin-bis-(trifluoracetat) in einer Ausbeute von 82% der Theorie. Farblose, kristalline Substanz vom R_f 0.56 (FM1).

IR (KBr): 1610 (C=O), 2195 (CN) cm^{-1}

35

ESI-MS: (M+H)⁺ = 646/648/650 (BR₂)

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

40

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 1,3-Dihydro-1-(4-piperidinyl)-4-phenyl-2(2H)-imidazol-1-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 19% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1699 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.15 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1 v/v/v/v)

45

ESI-MS: (M+H)⁺ = 796/798/800 (BR₂)

Beispiel 15

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

50

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3-(1-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 5% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

55

IR (KBr): 1653 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.27 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1 v/v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 797/799/801 (BR₂)

Beispiel 16

60

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

65

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 93% der Theorie.

Farblose, kristalline Substanz vom R_f 0.25 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol 9/1 v/v).

IR (KBr): 1616 (C=O), 2197 (CN) cm^{-1}

ESI-MS: $(M+H)^+ = 631/633/635$ (BR_2)

- 5 b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 2,4-Dihydro-2-(4-piperidinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol-3(3H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 31% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

10 IR (KBr): 1695 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f : 0.26 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1 v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 781/783/785$ (BR_2)

15 Beispiel 17

- 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

20 Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3-(4-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 22% der Theorie. Farblose, kristalline Substanz.

IR (KBr): 1658 (C=O), 2171 (CN) cm^{-1}

R_f : 0.33 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.1 v/v/v)

25 ESI-MS: $(M+H)^+ = 782/784/786$ (BR_2)

Beispiel 18

- 30 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- a) 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 51% der Theorie. Farblose, kristalline Substanz vom 0.86 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 75/25/5 v/v/v).

ESI-MS:

$(M+H)^+ = 632/634/636$ (BR_2)

40 $(M-H)^- = 630/632/634$ (BR_2)

- b) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

45 Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 2,4-Dihydro-2-(4-piperidinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol-3(3H)-on und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 32% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1695 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f : 0.33 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 782/784/786$ (BR_2)

50

Beispiel 19

- 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

55 Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3-(4-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 40% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1653 (C=O), 2171 (CN) cm^{-1}

60 R_f : 0.44 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 783/785/787$ (BR_2)

65

Beispiel 20

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

5

a) 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 44% der Theorie.

Farblose, kristalline Substanz vom 0.50 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 75/25/5 v/v/v).

10

IR (KBr): 1622 (C=O) cm^{-1}

ESI-MS:

(M+H)⁺ = 647/649/651 (BR₂)

(M-H)⁻ = 645/647/649 (BR₂)

15

b) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 2,4-Dihydro-2-(4-piperidinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol-3(3H)-on und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 20% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

20

IR (KBr): 1701 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.18 (Fließmittel Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 8/2/0.2 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 797/799/801 (BR₂)

25

Beispiel 21

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

30

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3-(4-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[3,5-Dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 32% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1653 (C=O), 2171 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.19 (Fließmittel Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 8/2/0.2 v/v/v)

35

ESI-MS: (M+H)⁺ = 798/800/802 (BR₂) (M-H)⁻ = 796/798/800 (BR₂)

Beispiel 22

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

40

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1a) aus N-Cyan-iminodiphenylcarbonat und 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 38% der Theorie. Farblose, kristalline Substanz vom 1% 0.57 (FM1).

45

IR (KBr): 1689 (C=O) cm^{-1}

ESI-MS: (M+H)⁺ = 646/648/650 (BR₂)

50

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 2,4-Dihydro-2-(4-piperidinyl)-5-phenyl-1,2,4-triazol-3(3H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 9% der Theorie.

55

Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1701 (C=O), 2171 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.33 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 796/798/800 (BR₂)

60

Beispiel 23

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

65

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 3-(4-Piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Aus-

beute von 15% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr) 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.19 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 797/799/801 (BR₂)

5

Beispiel 24

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

10

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 49% der Theorie. Farblose, kristalline Substanz.

IR (KBr): 1668 (C=O), 2175 (CN) cm^{-1}

15 R_f: 0.5 (FM1)

ESI-MS:

(M+H)⁺ = 781/783/785 (BR₂)

(M-H)⁻ = 779/781/783 (BR₂)

20

Beispiel 25

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

25

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 34% der Theorie. Farblose, kristalline Substanz.

IR (KBr): 1664 (C=O), 2175 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.55 (FM1)

30 ESI-MS:

(M+H)⁺ = 767/769/771 (BR₂)

(M-H)⁻ = 765/767/769 (BR₂)

35

Beispiel 26

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

40

Hergestellt analog Beispiel 7 aus N-Cyano-iminodiphenylcarbonat, 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon und 1-[3,5-Dibrom-4-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in einer Ausbeute von 6% der Theorie. Farblose, kristalline Substanz.

IR (KBr): 2171 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.60 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 762/764/766 (BR₂)

45

Beispiel 27

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin

50

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 1,3-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-imidazo[4,5-c]chinolin-2(2H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 9% der Theorie.

Farblose, amorphe Substanz.

IR (KBr): 1712 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

55 R_f: 0.45 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 805/807/809 (BR₂)

60

Beispiel 28

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin

65

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 7-Methoxy-3-(4-piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 51% der Theorie. Farblose Kristalle (aus Aceton).

IR (KBr): 1658 (C=O), 2173 (CN) cm^{-1}

R_f: 0.65 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 812/814/816 (BR₂)

Beispiel 29

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(5,7-dihydro-6-oxodibenzo[d,f]-[1,3]diazepin-5-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperizin 5

2-Nitro-2'-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-biphenyl

Zu der Lösung von 30.0 g (0.140 Mol) 2-Amino-2'-nitrobiphenyl und 111.5 g (0.630 Mol) 1-(Phenylmethyl)-4-piperidon in 1200 ml Dichlormethan gab man unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von 0°C portionsweise insgesamt 140.5 g (0.630 Mol) Natriumtriäthoxyborhydrid und rührte anschließend 14 Stunden lang bei Zimmertemperatur. Man stellte die Mischung natronalkalisch, trennte die Dichlormethanphase ab, trocknete sie über Natriumsulfat und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde mit Methanol digeriert, worauf man filtrierte. Das Filtrat wurde eingedampft, der verbleibende Rückstand an Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe 3) unter Verwendung von PE/EE 9/1 (v/v) als Eluens chromatographisch gereinigt. Entsprechende Fraktionen wurden vereinigt, vom Lösemittel befreit und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet. Ausbeute: 40.0 g (74% der Theorie). 10 15

2-Amino-2'-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-biphenyl

Die Lösung von 40.0 g (0.103 Mol) 2-Nitro-2'-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-biphenyl in 500 ml Methanol wurde in Gegenwart von Sproz. wasserfeuchtem Rhodium auf Kohle 2 Stunden lang hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, die erhaltene Lösung eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet. Ausbeute: 36.0 g (98% der Theorie). 20 25

c) 5,7-Dihydro-5-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-dibenzo-[d,f][1,3]diazepin-6-on

Zu der Lösung von 36.0 g (0.101 Mol) 2-Amino-2'-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]-biphenyl in 200 ml Dimethylformamid gab man 40.5 g (0.250 Mol) N,N'-Carbonyldiimidazol, rührte anschließend das Gemisch 2 Stunden lang bei 100°C, wonach das Lösemittel im Vakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde mit Wasser verrührt, danach mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle geklärt und eingedampft. Der Rückstand (60 g) wurde an Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe 3 unter Verwendung von PE/EE 2/1 (v/v) chromatographisch gereinigt. Aus den entsprechenden Fraktionen erhielt man die gesuchte Verbindung in einer Ausbeute von 6.2 g (16% der Theorie). 30 35
IR (KBr): 1676 (C=O) cm⁻¹
R_f: 0.35 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol = 9.5/0.5 v/v)
MS: M⁺ = 383

d) 5,7-Dihydro-5-(4-piperidinyl)-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-on

Die Lösung von 6.0 g (0.016 Mol) 5,7-Dihydro-5-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-on in 200 ml Methanol wurde in Gegenwart von 1.5 g 10-proz. Palladiumkohle bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme bei 50°C hydriert. Nach Entfernung des Katalysators und des Lösemittels erhielt man 3.5 g (76% der Theorie) der gesuchten Verbindung, die ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde. 40 45
IR (KBr): 1678 (C=O) cm⁻¹
R_f: 0.15 (FM1)
MS: M⁺ = 293

e) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(5,7-dihydro-6-oxodibenzo[d,f][1,3]diazepin-5-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin 50

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 5,7-Dihydro-5-(4-piperidinyl)-dibenzo[d,f][1,3]diazepin-6-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 25% der Theorie. Farblose Kristalle. 55
IR (KBr): 1684 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹
R_f: 0.65 (FM1)
ESI-MS: (M+H)⁺ = 830/832/834 (BR₂)

Beispiel 30

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin 60

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 7-Methoxy-3-(4-piperidinyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-2(1H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 53% der Theorie. Farblose Kristalle (Diisopropylether). 65
IR (KBr): 1647 (C=O) cm⁻¹

R_f: 0.75 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 70/25/5 v/v/v)

ESI-MS:

$$(M+H)^+ = 827/829/831 \text{ (BR}_2\text{)}$$

(M-H)⁻ = 825/827/829 (BR₂)

5

Beispiel 31

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

10

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 1,3-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-imidazo[4,5-c]chinolin-2(2H)-on und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 10%. Kristalline Substanz, kristalline Substanz.

IR (KBr): 1709 (C=O) cm^{-1}

15

R_f: 0.20 (FIEB)mittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 70/25/5 v/v/v)

15

ESI-MS:

$$(M+H)^+ = 806/808/820 \text{ (BR}_2\text{)}$$

(M-H)⁻ = 8048/8030/8032 (HR₂)

20

Beispiel 38

20

[illegible]

25

Bergmann-Imine-Beispiel: 67-hydroxyphenylmethyl-(4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin-1-yl)-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 31% der Theorie. Substanz wurde als Nadeln aus Ethanol zu der Lösung von 2.000 g (3.974 mmol) 1-(4-Amino-3,5-dibrom-Phenyl)-N,N-Dimethylformamid und 0.61 ml (0.004 mmol) Triethylenamin in 50 ml Dimethylformamid R3707 (F998 mit 60% Diäthylether) unter weiterer Eiskühlung und 2 Stunden bei Zimmertemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde bei einer maximalen Badtemperatur von +40°C im Vakuum ($P_{\text{max}} = 0.001$ Torr) Diethylether verrieben, an der Luft getrocknet und ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet. Masse: 2.68 g (100% der Theorie).

R_f: 0.30 (FM1).

Beispiel 37

35 b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]sulfonyl]-D-
1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-2(1H)-indol-1-yl)-1-piperidinyl]cyani-
amino-methyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

Das Gemisch aus 2.680 g (3.968 mmol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-(2-hydroxyphenoxy)sulfonyl]-D-phenylalanin]-4-(1-Hydroxyethyl)piperidin-1-Eisulfat¹ aus 1.472 g (6.304 mmol) 4-(2,3,4,5-tetrahydro-2H-pyridin-2-yl)-5-bromoisotiazol-3-ithion und

2 (M4) Ammonium 3.500 l (in Di-Naphthendiol) Syanid in einer Röhre (Di-Naphthendiol) 4 (4-Methylpiperidinderivat) 40
200 l (in Di-Naphthendiol) 2 (2-Methylpiperidinderivat) 200 l (in Di-Naphthendiol) 2 (2-Methylpiperidinderivat) 200 l (in Di-Naphthendiol)
Rh-0,53 l (in Di-Naphthendiol) Die hierin enthaltene Mischung wurde erschöpfend mit Essigsäure-
Rh-0,53 l (in Di-Naphthendiol) Die hierin enthaltene Mischung wurde erschöpfend mit Essigsäure-
Rh-0,53 l (in Di-Naphthendiol) Die hierin enthaltene Mischung wurde erschöpfend mit Essigsäure-

Extrakt: Der Rückstand wurde an Kieselgel (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 30–60 µm) unter Verwendung von FM1 (Macherey-Nagel) als Eluent (30:70 v/v) gereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft, der Rückstand mit

45 D. 1.1.1. 825/827 (829) (IR) in H_2O und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 0.1 g (3.1% der Theorie) der gesuchten Ver- 45
bindung $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (IR) Kristalle vom R_f 0.65 (FM1).

IR (KBr) 1657 (C=O) cm^{-1} ESI-MS: $(M+H)^+ = 809/811/813$ (BR_2)

• Beispiel 38

50 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxo-1,2,4-triazol-5-yl]-4-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin-50
 51 3-yl]-1-piperidinyl]cyanaminomethyl]-3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxo-1,2,4-triazol-5-yl]-4-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin-51
 52 3-yl]-1-piperidinyl]cyanaminomethyl]-3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxo-1,2,4-triazol-5-yl]-4-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin-52
 53 3-yl]-1-piperidinyl]cyanaminomethyl]-3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxo-1,2,4-triazol-5-yl]-4-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin-53
 54 3-yl]-1-piperidinyl]cyanaminomethyl]-3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxo-1,2,4-triazol-5-yl]-4-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin-54
 55 3-yl]-1-piperidinyl]cyanaminomethyl]-3,5-dibromo-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxo-1,2,4-triazol-5-yl]-4-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin-55

brom-N-[(phenoxy)cyaniminomethenyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in einer Ausbeute von 10% der Theorie.

Hergestellt analog Beispiel 1b) aus 1,3-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-imidazo[4,5-c]chinolin-2(2H)-an und 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(phenoxy)cyaniminomethyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)piperidin in einer Ausbeute von 8% der Theorie.

Farblose, kristalline Substanz (Diisopropylether).

IR (KBr): 1714 (C=O) cm^{-1}

Rf: 0.43 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 80/20/2 v/v/v)

ESI-MS:

$$(M+H)^+ = 820/822/824 \text{ (BR}_2\text{)}$$

(M-H)⁻ = 818/820/822 (BR₂)

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen, die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten:

65

DE 199 11 039 A 1

Beispiel I

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

5 Zusammensetzung

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

| | |
|---------------------|---------|
| Wirkstoff | 1.0 mg |
| 10 Milchzucker | 20.0 mg |
| Hartgelatinekapseln | 50.0 mg |
| | 71.0 mg |

15 Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

20 Beispiel II

Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

25 Zusammensetzung

1 Hub enthält:

| | |
|---------------------|-----------|
| Wirkstoff | 1.0 mg |
| Benzalkoniumchlorid | 0.002 mg |
| 30 Dinatriumedetat | 0.0075 mg |
| Wasser gereinigt ad | 15.0 µl |

35 Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Herstellungsverfahren

40 Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

1 Fläschchen enthält:

| | |
|------------------------|---------|
| Wirkstoff | 0.1 g |
| Natriumchlorid | 0.18 g |
| Benzalkoniumchlorid | 0.002 g |
| 50 Wasser gereinigt ad | 20.0 ml |

Herstellungsverfahren

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

55 Beispiel IV

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

60 Zusammensetzung

1 Hub enthält:

| | |
|-------------|---------|
| Wirkstoff | 1.0 mg |
| 65 Lecithin | 0.1% |
| Treibgas ad | 50.0 µl |

DE 199 11 039 A 1

Herstellungsverfahren

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

5

Beispiel V

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

10

| | |
|---------------------|----------|
| Wirkstoff | 1.0 mg |
| Natriumchlorid | 0.9 mg |
| Benzalkoniumchlorid | 0.025 mg |
| Dinatriumedetat | 0.05 mg |
| Wasser gereinigt ad | 0.1 ml |

15

Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

20

Beispiel VI

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

25

Zusammensetzung

| | |
|--------------------------------|--------|
| Wirksubstanz | 5 mg |
| Glucose | 250 mg |
| Human-Serum-Albumin | 10 mg |
| Glykofurol | 250 mg |
| Wasser für Injektionszwecke ad | 5 ml |

30

35

Herstellung

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (WfI); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

40

Beispiel VII

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung

45

| | |
|---|--------|
| Wirksubstanz | 100 mg |
| Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4 | 12 mg |
| Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ | 2 mg |
| Natriumchlorid | 180 mg |
| Human-Serum-Albumin | 50 mg |
| Polysorbat 80 | 20 mg |
| Wasser für Injektionszwecke ad | 20 ml |

50

55

Herstellung

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

60

65

DE 199 11 039 A 1

Beispiel VIII

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

5 Zusammensetzung

| | |
|---------------------|--------|
| Wirksubstanz | 10 mg |
| Mannit | 300 mg |
| Human-Serum-Albumin | 20 mg |

10

Herstellung

15 Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat

| | |
|--------------------------------|--------|
| Polysorbat 80 = Tween 80 | 20 mg |
| Mannit | 200 mg |
| Wasser für Injektionszwecke ad | 10 ml |

20

Herstellung

25 Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel IX

30 Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung

| | |
|------------------|--------|
| Wirksubstanz | 20 mg |
| Lactose | 120 mg |
| Maisstärke | 40 mg |
| Magnesiumstearat | 2 mg |
| Povidon K 25 | 18 mg |

40

Herstellung

45 Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel X

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

50 Zusammensetzung

| | |
|--------------------------|--------|
| Wirksubstanz | 20 mg |
| Maisstärke | 80 mg |
| Kieselsäure, hochdispers | 5 mg |
| Magnesiumstearat | 2.5 mg |

55

Herstellung

60 Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Größe 3 abfüllen.

65

DE 199 11 039 A 1

Beispiel XI

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung 5

| | |
|----------------------------------|--------|
| Wirksubstanz | 50 mg |
| Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad | 170 mg |

10

Herstellung

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgießen.

15

Beispiel XII

Wäßrige Lösung für die nasale Applikation mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung 20

| | |
|--|----------|
| Wirksubstanz | 10.0 mg |
| Salzsäure in der zur Bildung eines neutralen Salzes erforderlichen Menge Parahydroxybenzoesäuremethylester (PHB) | 0.01 mg |
| Parahydroxybenzoesäurepropylester (PHB) | 0.005 mg |
| Wasser gereinigt ad | 1.0 ml |

25

Herstellung

30

Der Wirkstoff wird in gereinigtem Wasser aufgelöst; Salzsäure wird zugegeben, bis die Lösung klar wird; PHB-Methyl- und Propylester werden zugegeben; die Lösung wird mit gereinigtem Wasser auf Ansatzvolumen aufgefüllt; die Lösung wird sterilfiltriert und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

35

Beispiel XIII

Wäßrige Lösung für die nasale Applikation mit 5 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung 40

| | |
|-----------------------|--------|
| Wirksubstanz | 5 mg |
| 1,2-Propandiol | 300 mg |
| Hydroxyethylcellulose | 5 mg |
| Sorbinsäure | 1 mg |
| Wasser gereinigt ad | 1 ml |

45

Herstellung

50

Der Wirkstoff wird in 1,2-Propandiol gelöst; eine Hydroxyethyl-cellulose-Lösung in gereinigtem Wasser enthaltend Sorbinsäure wird hergestellt und zur Wirkstoff-Lösung gegeben; die Lösung wird sterilfiltriert und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel XIV

55

Wäßrige Lösung für die intravenöse Applikation mit 5 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung 60

| | |
|--------------------------------------|--------|
| Wirksubstanz | 5 mg |
| 1,2-Propandiol | 300 mg |
| Mannit | 50 mg |
| Wasser für Injektionszwecke (WfI) ad | 1 ml |

65

Herstellung

Der Wirkstoff wird in 1,2-Propandiol gelöst; die Lösung wird mit Wfl auf annähernd Ansatzvolumen aufgefüllt; das Mannit wird zugegeben und mit Wfl auf Ansatzvolumen aufgefüllt; die Lösung wird sterilfiltriert, in Einzelbehältnisse
 5 abgefüllt und autoklaviert.

Beispiel XV

Liposomale Formulierung für die intravenöse Injektion mit 7.5 mg Wirksubstanz

10

Zusammensetzung

| | |
|--------------------------------|----------|
| Wirksubstanz | 7.5 mg |
| Ei-lecithin, z. B. Lipoid E 80 | 100.0 mg |
| 15 Cholesterol | 50.0 mg |
| Glycerin | 50.0 mg |
| Wasser für Injektionszwecke ad | 1.0 ml |

20

Herstellung

Der Wirkstoff wird in einer Mischung aus Lecithin und Cholesterol gelöst; die Lösung wird zu einer Mischung aus Glycerin und Wfl gegeben und mittels Hochdruck-Homogenisation oder Microfluidizer-Technik homogenisiert; die so
 25 erhaltene liposomale Formulierung wird unter aseptischen Bedingungen in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel XVI

Suspension für die nasale Applikation mit 20 mg Wirksubstanz

30

Zusammensetzung

| | |
|--|----------|
| Wirksubstanz | 20.0 mg |
| Carboxymethylcellulose (CMC) | 20.0 mg |
| 35 Natriummonohydrogenphosphat/Natriumdihydro- | q.s. |
| genphosphat-Puffer pH 6.8 | |
| Natriumchlorid | 8.0 mg |
| Parahydroxybenzoesäuremethylester | 0.01 mg |
| Parahydroxybenzoesäurepropylester | 0.003 mg |
| 40 Wasser gereinigt ad | 1.0 ml |

Herstellung

Der Wirkstoff wird in einer wässrigen CMC-Lösung suspendiert; die anderen Bestandteile werden nacheinander zur
 45 Suspension gegeben und die Suspension mit gereinigtem Wasser auf Ansatzvolumen aufgefüllt.

Beispiel XVII

Wässrige Lösung für die subcutane Applikation mit 10 mg Wirksubstanz

50

Zusammensetzung

| | |
|--|---------|
| Wirksubstanz | 10.0 mg |
| 55 Natriummonohydrogenphosphat/Natriumdihydro- | 7.0 |
| genphosphat-Puffer q.s. ad pH | |
| Natriumchlorid | 4.0 mg |
| Wasser für Injektionszwecke ad | 0.5 ml |

60

Herstellung

Der Wirkstoff wird in der Phosphatpufferlösung gelöst, nach Zugabe des Kochsalz wird mit Wasser auf Ansatzvolu-
 65 men aufgefüllt. Die Lösung wird sterilfiltriert und nach Abfüllung in ein entsprechendes Behältnis autoklaviert.

Wässrige Suspension für die subcutane Applikation mit 5 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung

| | |
|-----------------------------|--------|
| Wirksubstanz | 5.0 mg |
| Polysorbat 80 | 0.5 mg |
| Wasser für Injektionszwecke | 0.5 ml |

5

10

Herstellung

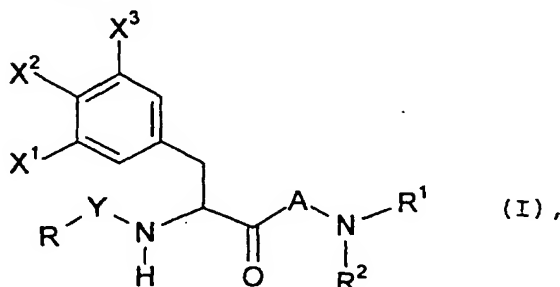
Der Wirkstoff wird in der Polysorbat 80-Lösung suspendiert und mittels geeigneter Dispergiertechnik (z. B. Naßmahlung, Hochdruckhomogenisation, Mikrofluidisierung etc.) auf eine Teilchengröße von ca. 1 µm zerkleinert. Die Suspension wird unter aseptischen Bedingungen in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

15

Patentansprüche

1. Abgewandelte Aminosäureamide der allgemeinen Formel

20



25

30

in der

R die 1-Piperidinygruppe, die in 4-Stellung durch einen über ein Stickstoffatom gebundenen, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza- oder Triaza-Heterocyclen, der ein oder zwei mit einem Stickstoffatom verknüpfte Carbonylgruppen enthält, substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen an einem Kohlenstoffatom durch eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe substituiert sein können,

35

eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methyl-pyrrol-, Chinolin-, Imidazol- oder N-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann oder zwei olefinische Doppelbindungen in einem der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen benzokondensiert sein können,

40

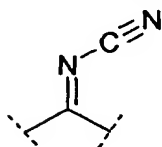
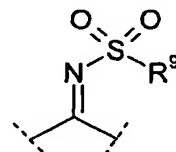
und wobei die vorstehend erwähnte Phenylgruppe sowie die benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl-amino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxyalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkylaminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

45

50

Y die zweiwertigen Reste

55

, -SO₂- oder

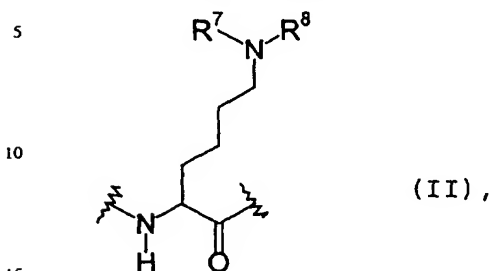
60

worin R⁹ einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch ein Halogenatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe substituierten Phenylrest darstellt,

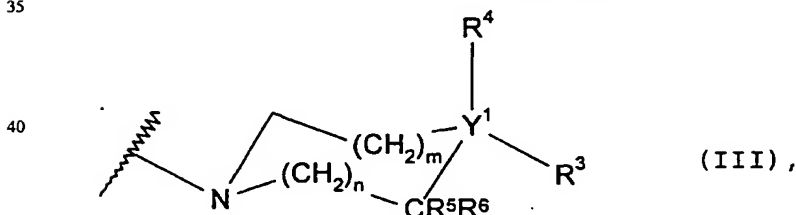
65

X¹, X² und X³, die gleich oder verschieden sein können, das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, eine Alkoxy-, Trifluormethyl-, Dialkylaminoalkyl-, Dialkylaminokoxy-, Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Acetyl-amino-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-,

Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,
A eine Bindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR¹R²-Gruppe der Formel I verknüpften zweiwertigen Rest



in dem
 R^7 das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe,
 R^8 das Wasserstoffatom, die Methyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl- oder Acetylgruppe darstellt,
 R^1 das Wasserstoffatom,
eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-(ω -Hydroxyalkyl)-1-piperazinyl Gruppe substituiert sein kann,
eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,
wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
 R^2 das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder
 R^1 und R^2 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



in der
Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁴ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,
m die Zahlen 0, 1 oder 2,
n die Zahlen 0, 1 oder 2,
R³ das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Carboxyalkyl- oder Carboxy-Gruppe,
eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonyl-Gruppe,
die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylamino-methyl-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkanoyl-, ω-(Dialkylamino)alkyl-, ω-(Dialkylamino)hydroxyalkyl-, ω-(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe, oder eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,
wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind,
eine 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,
wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen sowie die 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- und 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe im Ring durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Carboxyalkanyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cy-

cloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkylcarbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können, wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

die vorstehend genannten Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkanoyl-, ω -(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

R³ zusammen mit R⁴ und Y¹ einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl)- ersetzt sein kann, wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der Gruppe R³ gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R⁴ ein Wasserstoffatom,

einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Alkoxy-carbonyl-, die Cyan- oder Aminocarbonylgruppe oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y¹ ein Stickstoffatom darstellt, und

R⁵ und R⁶ jeweils ein Wasserstoffatom oder,

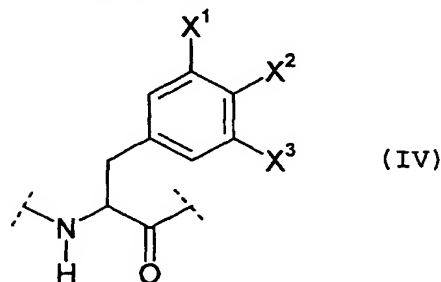
sofern Y¹ ein Kohlenstoffatom ist, R⁴ zusammen mit R⁶ auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, wobei R³ wie vorstehend erwähnt definiert ist und R⁵ ein Wasserstoffatom darstellt oder

sofern Y¹ ein Kohlenstoffatom ist, R⁴ zusammen mit R⁶ auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und R³ zusammen mit R⁵ und der eingeschlossenen Doppelbindung einen partiell hydrierten oder aromatischen fünf- bis siebengliedrigen, mono- oder bicyclischen Carbocyclus oder Heterocyclus darstellen,

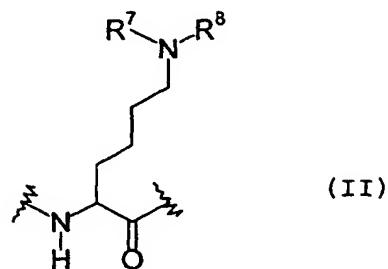
bedeuten,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen können und alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 5 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Abgewandelte Aminosäureamide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen die Aminosäure-Partialstruktur der Formel



D- bzw. (R)-konfiguriert und hinsichtlich der im Rest A gegebenenfalls vorhandenen Aminosäure-Partialstruktur der Formel



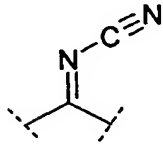
L- bzw. (S)-konfiguriert ist.

3. Abgewandelte Aminosäureamide der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, in der

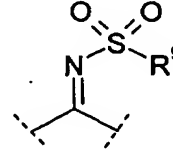
R die 1-Piperidinylgruppe, die in 4-Stellung durch einen über ein Stickstoffatom gebundenen, einfach oder zweifach ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza- oder Triaza-Heterocyclus, der ein oder zwei mit einem Stickstoffatom verknüpfte Carbonylgruppen enthält, substituiert ist,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen an einem Kohlenstoffatom durch eine Phenylgruppe substituiert sein

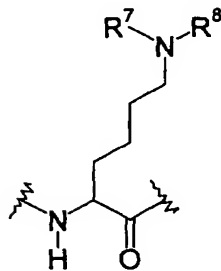
können,
 eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin- oder Chinolin-Ring kondensiert sein kann oder zwei olefinische Doppelbindungen in einem der vorstehend
 5 erwähnten ungesättigten Heterocyclen benzokondensiert sein können,
 und wobei die vorstehend erwähnten kondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst und/oder an den in diesen Gruppen enthaltenen Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Phenyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-,
 10 Methylaminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Piperidiny)carbonyl- oder (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können,
 wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den drei letztgenannten Substituenten ausgeschlossen ist,
 Y die zweiwertigen Reste



, -SO₂- oder

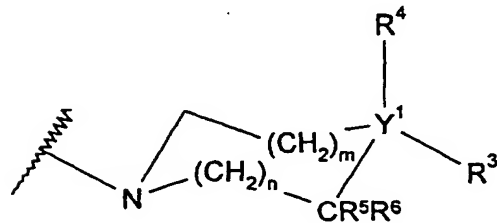


worin R⁹ einen C₁₋₃-Alkylrest oder einen gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe substituierten Phenylrest darstellt,
 X¹, X² und X³, die gleich oder verschieden sein können, das Wasserstoffatom, das Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
 25 eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino- oder Acetylaminogruppe,
 A eine Bindung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR¹R²-Gruppe der Formel I verknüpften zweiwertigen Rest



(II) ,

in dem
 R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander jeweils das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe darstellen,
 40 R¹ das Wasserstoffatom oder
 eine in ω-Stellung gegebenenfalls durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino- oder 4-(1-Piperidiny)-1-piperidiny-Gruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 R² das Wasserstoffatom, die Methyl- oder Ethylgruppe oder
 R¹ und R² zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



(III) ,

in der
 Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁴ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,
 m die Zahlen 0 oder 1,
 n die Zahlen 1 oder 2,
 60 R³ das Wasserstoffatom,
 eine Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,
 eine 5- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7-bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,
 65 wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind und
 durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch eine C₁₋₄-Alkanoyl-, Di-C₁₋₃-alkylamino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe substituiert sein können,

R⁴ ein Wasserstoffatom,
einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω -Stellung durch eine Phenyl-
oder Pyridinylgruppe substituiert sein kann,
oder ein freies Elektronenpaar, wenn 4 ein Stickstoffatom darstellt, und
R⁵ und R⁶ jeweils ein Wasserstoffatom darstellen,

bedeuten,

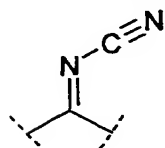
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Abgewandelte Aminosäureamide der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, in der

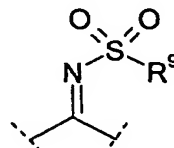
R die 1-Piperidinylgruppe bedeutet, die in 4-Stellung durch
eine 1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Di-
oxochinazolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-,
2,3,4,5-Tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3H)-
oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl- oder 5,7-Dihydro-6-oxo-diben-
zo[d,f][1,3]diazepin-5-yl-Gruppe substituiert ist,

wobei die vorstehend erwähnten bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst und/oder an den in diesen Grup-
pen enthaltenen Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-,
Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbo-
nyl-, Methylaminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-
oder (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können,
wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den drei letztge-
nannten Substituenten ausgeschlossen ist,

Y die zweiwertigen Reste



, -SO₂- oder



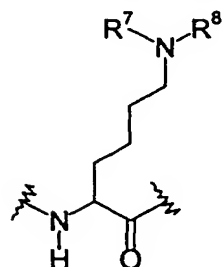
worin R⁹ die Methylgruppe oder den Phenylrest darstellt,

X¹ das Fluor- Chlor- oder Bromatom oder die Methylgruppe,

X² das Fluor- Chlor- oder Bromatom, die Methyl-, Methoxy-, Hydroxy- oder Aminogruppe,

X³ das Fluor- Chlor- oder Bromatom oder die Methylgruppe,

A eine Hinderung oder den über die -CO-Gruppe mit der NR¹R²-Gruppe der Formel I verknüpften zweiwertigen Rest

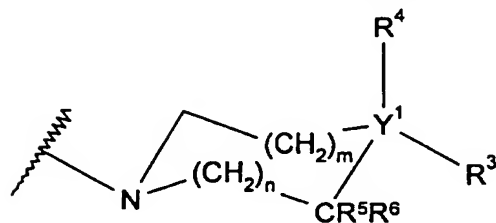


(II) ,

in dem

R⁷ und R⁸ Wasserstoffatome darstellen,

R¹ und R² zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel



(III) ,

in der

Y¹ das Kohlenstoffatom oder, wenn R⁴ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

m die Zahl 1,

n die Zahl 1,

R³ eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
durch eine Methyl- oder Methoxygruppe substituiert sein können,
eine 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(Dimethylamino)-1-piperidinyl-, 4-Piperidinyl- oder 4-Morpholinylgruppe,

wobei das Stickstoffatom der 4-Piperidinylgruppe durch eine Alkylgruppe mit jeweils 1 bis 2 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Hexahydro-1H-1-azepinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl- oder 4-Ethyl-1-piperazinylgruppe, R^4 ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y^1 ein Stickstoffatom darstellt, und

R^5 und R^6 jeweils ein Wasserstoffatom darstellen, bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

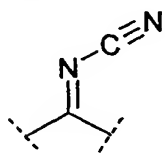
6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, zur Behandlung des nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus, von kardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen der Haut, von entzündlichen Erkrankungen, der allergischen Rhinitis, von Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, der Morphintoleranz oder zur Bekämpfung menopausaler Hitzewallungen geeignet ist.

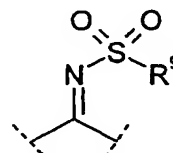
8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

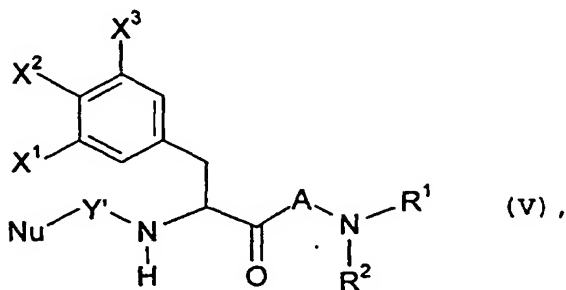
a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y einen der zweiwertigen Iminomethylreste



oder



bedeutet, wobei R^9 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel

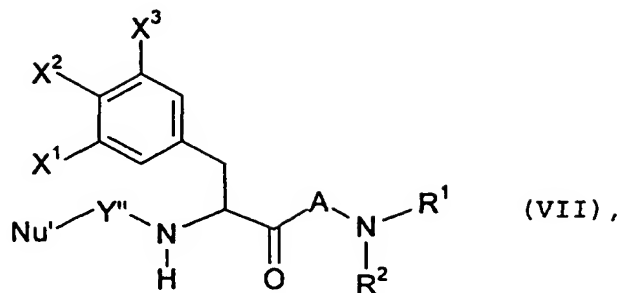


in der A, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 und X^3 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, Y' einen der beiden oben angegebenen Iminomethylreste darstellt und Nu eine Austrittsgruppe ist, mit einem sekundären Aminen der allgemeinen Formel

R-H (VI),

in der R wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, umgesetzt wird oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Y den zweiwertigen Rest $-SO_2-$ bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der A, R¹, R², X¹, X² und X³ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, Y " die SO₂-Gruppe bedeutet und Nu' eine Austrittsgruppe ist, mit einem sekundären Amin der allgemeinen Formel

R-H (VI),

in der R wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, umgesetzt wird und erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder gegebenenfalls verwendete Präcursorfunktionen in einer so erhaltenen Verbindung abgewandelt werden und/oder gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

10. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Erzeugung und Reinigung von Antikörpern.
11. Verwendung markierter Verbindungen der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2 in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische oder analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

- Leerseite -